

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С АКТИВНОСТЬЮ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА И ГИПОТАЛАМУСА

Витебский государственный
медицинский университет

В лекции представлены современные данные по механизмам действия, фармакологическим эффектам, показаниям для применения и нежелательным эффектам лекарственных средств с активностью гормонов гипофиза и гипоталамуса. Рассмотрены средства, подавляющие секрецию гормонов.

Гипофиз – один из отделов промежуточного мозга, который выполняет нейро-эндокринные функции. Анатомически и гистологически в гипофизе выделяют 3 доли – переднюю, среднюю (промежуточную) и заднюю. Передняя и средняя доли гипофиза содержат гормонпродуцирующие клетки, которые вырабатывают тропные гормоны и поэтому в функциональном плане эти две доли объединяют в аденогипофиз. Задняя доля гипофиза не содержит гормонпродуцирующих клеток, а исполняет роль своеобразного депо для гормонов, которые вырабатываются гипоталамусом. Поэтому заднюю долю гипофиза обозначают как нейрогипофиз.

Гормональная функция гипофиза находится под контролем гипоталамуса, в ядрах которого вырабатываются гормоны, которые либо стимулируют продукцию гипофизарных гормонов (либерины), либо ее тормозят (статины). Эти гипоталамические гормоны получили название релизинг-факторов.

По своей природе гормоны гипофиза и гипоталамуса являются белками или небольшими пептидами и оказывают свое действие через рецепторы, расположенные на поверхности мембраны клетки. По своему химическому строению тропные гормоны гипофиза могут быть разделены на 3 семейства:

- Семейство соматотропина: представлено гормоном роста (СТГ) и пролактином;

- Семейство гликопротеинов: представлено тиреотропным гормоном, фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим гормоном (ЛГ);
- Семейство проопиомеланокортина: представлено адренотропным гормоном (АКТГ), меланоцит-стимулирующим гормоном (МСГ) и липотропными гормонами (ЛПГ).

В таблице 1 представлены тропные гормоны гипофиза и релизинг факторы, которые контролируют их продукцию.

Классификация средств, с активностью гормонов гипофиза и гипоталамуса.

- Средства, влияющие на уровень гормона роста (СТГ):
 1. Аналоги гормона роста: *соматропин, соматрем.*
 2. Аналоги соматолиберина: *серморелин.*
 3. Аналоги соматостатина: *октреотид.*
- Средства, с активностью адренотропного гормона (АКТГ): *тетракозактид.*
- Средства, влияющие на уровень гонадотропных гормонов:
 1. Аналоги гонадолиберина: *гонadoreлин, бусерелин, гoserелин.*
 2. Аналоги фолликулостимулирующего гормона: *фоллитропин, урофоллитропин.*
 3. Аналоги лютеинизирующего гормона: *хорионический гонадотропин.*
 4. Средства, с активностью ФСГ и ЛГ: *менотропин.*
 5. Ингибиторы секреции гонадотропных гормонов: *даназол, гестринон.*
- Средства, понижающие продукцию пролактина: *бромокриптин, перголид, каберголид, хинаголид.*
- Препараты, с активностью гормонов задней доли гипофиза:
 1. Аналоги вазопрессина: *десмопрессин, терлипрессин.*
 2. Аналоги окситоцина: *окситоцин, демокситоцин.*

Таблица 1. Гормоны аденогипофиза и гипоталамуса, их релизинг-факторы и мишени

Гипоталамический гормон	Гипофизарный гормон	Ткани и органы мишени
+ Кортиколиберин	АКТГ, МСГ, β -ЛТГ	Кора надпочечников
+ Тиролиберин	ТТГ	Щитовидная железа
+ Пролактолиберин	Пролактин	Молочные железы
- Пролактостатин		
+ Соматолиберин	СТГ	Печень
- Соматостатин		
+ Гонадолиберин	ФСГ, ЛГ	Половые железы
+ Меланолиберин	МСГ	Пигментные клетки сетчатки
- Меланостатин		

Средства, влияющие на уровень гормона роста (СТГ)

Аналоги гормона роста. Соматотропный гормон представляет собой полипептидную цепь из 191 аминокислоты и содержит 2 дисульфидные связи ($M_r=22.000$ Да).

Гормон роста – один из основных гормонов гипофиза, секретирующие его клетки составляют до 50% массы аденогипофиза. Секреция СТГ протекает в импульсном режиме, при этом пики секреции приходится на ночное время (и соответ-

ствуют фазам 3-4 глубокого сна), а также на период 1,5-2 часов после интенсивной физической нагрузки. Секрецию СТГ усиливает соматолиберин, который образуется в гипоталамусе, а тормозят – соматостатин, а также сам СТГ и инсулиноподобный фактор роста I (по механизму отрицательной обратной связи). Кроме того, секрецию СТГ вызывает гипогликемия, средства, которые стимулируют D_2 -дофаминовые и α_2 -адренорецепторы, а тормозят - β -адреномиметики.

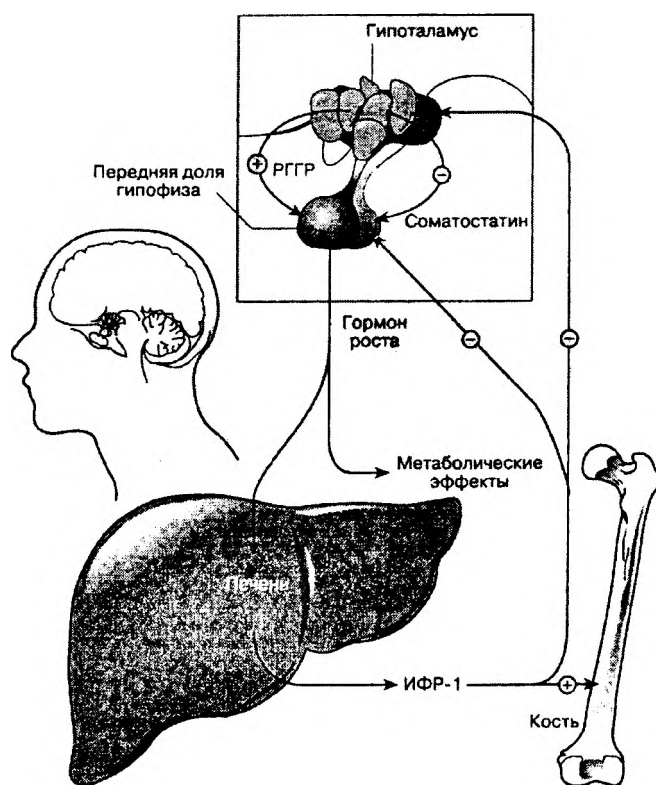


Схема 1. Регуляция секреции соматотропного гормона. РГГР – релизинг фактор гормона роста (соматолиберин), ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста. Знаками «+» и «-» указаны стимулирующие и ингибирующие влияния.

Ввиду высокой видоспецифичности (гормон роста животных не оказывает практически никакого влияния на организм человека) с 1958 по 1985 гг. гормон роста получали из гипофизов трупов детей. В 1982 г. было зарегистрировано 3 случая смерти от болезни Крейтцфельда-Якоба среди лиц получающих терапию гормоном роста, а позже было описано еще 13 подобных случаев. Было установлено, что препараты трупного СТГ были заражены прионными белками. Поэтому с 1983 г и по настоящее время для клинического применения используют синтетические аналоги гормона роста.

Соматропин (Somatropin, Genotropin, Norditropin). Представляет собой гормон роста полученный ДНК-рекомбинантным методом (метод генной инженерии). Активность гормона иногда выражают в международных единицах, 1МЕ соответствует 350-375 мкг сухого вещества гормона.

Фармакокинетика. Соматропин можно вводить только парентерально, при этом его активность сохраняется в течение

36 часов после введения, а метаболизм и выведение осуществляется печенью.

Механизм действия. Основными органами-мишенями для соматропина являются печень и жировая ткань. Соматропин связывается со специфическими рецепторами (GHR) для гормона на поверхности клетки. При этом 1 молекула гормона должна связаться с 2 рецепторами. Образовавшийся комплекс из гормона и 2 рецепторов сам по себе не обладает никакой ферментативной активностью, но он приобретает способность связывать мощнейшую тирозинкиназу цитоплазмы Jak-2 и активировать ее. Активированная Jak-2-киназа фосфорилирует тирозиновые остатки ряда факторов транскрипции и активирует тем самым ряд генов в ядре клетки:

- Возрастает синтез ферментов глюконеогенеза в тканях печени и мышц;
- Увеличивается синтез липолитических ферментов в жировой ткани;
- В ткани печени увеличивается синтез рецепторов к ЛПНП и возрастает рецепторный захват этих липопротеинов печенью.

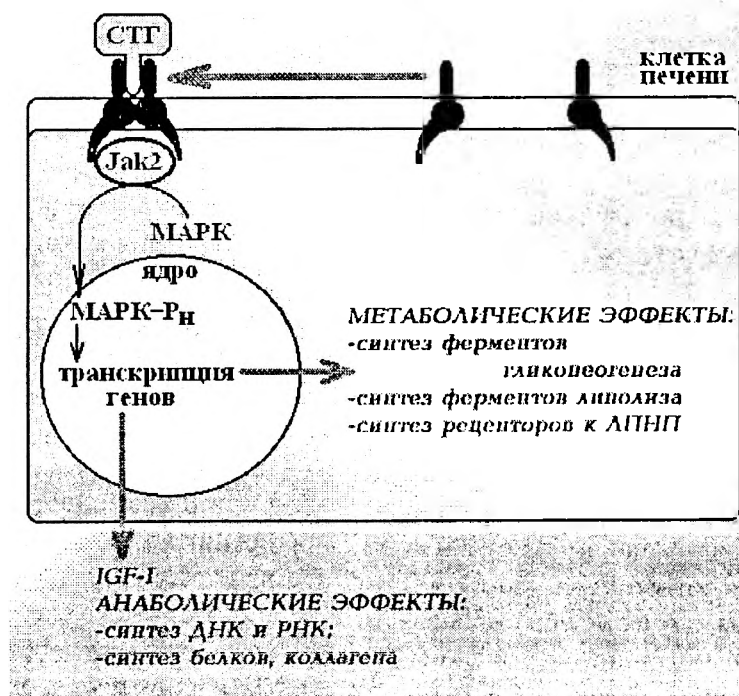


Схема 2. Механизм передачи сигнала СТГ в клетке и эффекты, вызываемые им. СТГ – соматотропный гормон, для передачи сигнала в клетку должен связаться с двумя рецепторами; Jak2 – Янус-киназа 2 типа, присоединяющаяся к активированным рецепторам СТГ; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, фосфорилируется под влиянием Jak-2 и транслоцируется в ядро клетки. IGF-I – инсулиноподобный фактор роста, выступает в роли «гормона», который печень секретирует в кровь под влиянием СТГ.

- В ткани печени увеличивается синтез инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I). Этот фактор активирует рецепторы расположенные на клетках жировой, мышечной ткани, тканях костей и др. органов. Рецепторы к IGF-I также обладают тирозинкиназной активностью и вызывают активацию ряда генов в клетках-мишенях.

Фармакологические эффекты.

1. Анаболический эффект. Увеличение транспорта аминокислот в ткани костей, хрящей, мышц и печень, а также усиление процессов синтеза в них белка. Данный эффект обусловлен действием IGF-I.
2. Стимуляция зон роста костей (эпифизарный хрящ) и их рост в длину.
3. Метаболический эффект. В течение 30-40 минут после введения соматропин стимулирует липогенез, увеличивает утилизацию глюкозы периферическими тканями. Это приводит к понижению концентрации в крови глюкозы и жирных кислот (инсулиноподобный эффект). Через 1-2 часа после введения проявляется более выраженный и длительный инсулин-антагонистический эффект, который обусловлен влиянием СГП на процессы транскрипции генов, а также подавлением секреции инсулина. Он проявляется липолитическим действием и усилением глюконеогенеза в печени. В крови повышается содержание глюкозы и жирных кислот.

Показания для применения и режим дозирования:

1. Дефицит гормона роста у детей (гипофизарный нанизм) и взрослых (пангипопитуитаризм и др.). Соматропин используют как средство заместительной терапии. Детям вводят подкожно в дозе 25-50 мкг/кг/сут, что соответствует дозе 300 мкг/кг/нед. В том случае, если ежедневные инъекции соматропина невозможны, допускается введение недельной дозы в 2-3 инъекции. Возможно дозирование в единицах действия: 0,07-0,14 МЕ/кг/сут или 2-4 МЕ/м²/сут. У детей лечение продолжают до тех пор, пока костный возраст по данным рентгенологического исследования или томографии не составит 15-16 лет у мальчиков и 14 лет у девочек. Взрослым соматропин назначают в дозах 6-12 мкг/кг/сут или 0,018-0,036 МЕ/кг/сут. Годичный курс лечения соматропином ребенка составляет 10.000-30.000 \$.
2. Лечение синдрома Шерешевского-Тернера у девочек. Соматропин вводят подкожно по 50-100 мкг/кг/сут (0,14-0,28 МЕ/кг/сут).
3. Лечение задержки роста у детей с хронической почечной недостаточностью. Соматропин вводят в дозе 350 мкг/кг/нед в 2-6 инъекций.
4. В спортивной медицине гормон роста применяют как допинг в супрафизиологических дозах с целью улучшения спортивных показателей, снижения массы тела за счет жира. Кроме того, ввиду быстрой элиминации нет надежного способа, который позволил бы доказать использование спортсменом этого средства. Одним из сдерживающих факторов повсеместного злоупотребления данным видом допинга в спорте является чрезвычайно высокая стоимость такого курса (несколько тысяч долларов в месяц).

Нежелательные эффекты.

1. Повышение внутричерепного давления, которое проявляется головной болью, нарушением зрения, тошнотой и рвотой. Данный эффект чаще всего развивается в первые 8 недель применения гормона.
2. Провокация сахарного диабета у лиц с его скрытым течением или предиабетом.
3. Аллергические реакции.
4. Развитие лейкоза (причины возникновения данного эффекта до сих пор неясны).
5. Отек и «синдром карпального канала» - возникает чаще всего у взрослых, проявляется сильными болями при движении большого пальца кисти. Возможны появление артралгий и миалгий.
6. Развитие псевдоопухолей мозга (данный эффект чаще возникает у детей).
7. Эпифизеолиз бедра – увеличение риска развития вывиха бедра, проявляется хромотой и болями при ходьбе.

8. У взрослых возможно появление акромегалических черт лица, висцеромегалии (увеличения внутренних органов).

Форма выпуска: порошок в картриджах по 4, 16, 18 и 36 МЕ; флаконах по 4, 8, 10 и 12 МЕ; флаконах по 1,8 и 4,8 мг.

Соматрем (Somatrem, Protropin). Является синтетическим аналогом естественного гормона роста в котором произведено добавление остатка метионина к N-концу пептидной цепочки. Это позволило несколько продлить действие гормона роста и позволить вводить его 1-2 раза в неделю. В остальном соматрем не отличается от соматропина.

Форма выпуска: порошок во флаконах по 5 и 10 мг.

Соматотропин-рилизинг гормон. Был выделен в 1982 г. Представляет собой пептиды из 40 или 44 аминокислот. Позже было установлено, что для реализации специфического эффекта ключевыми являются первые 29 аминокислот. В настоящее время синтезированы все три пептида: СТГ₄₄, СТГ₄₀ и СТГ₂₉.

Серморелин (Sermoreline, Geref). Синтетический пептид СТГ₂₉. Применяется парентерально внутривенно, подкожно или интраназально, при этом, соотношение активности лекарственного средства составляет 300:10:1 соответственно.

Механизм действия и фармакологические эффекты. Стимулирует секрецию единственного гормона – гормона роста. Действие обусловлено активацией специфических рецепторов на поверхности гипофизарных клеток. Эффект соматотропинрилизинг гормона не ограничен во времени и при его повторном применении не развивается привыкания.

Применение: В настоящее время используется только с диагностическими целями у детей с отставанием в росте для постановки диагноза дефицита гормона роста (гипофизарного нанизма). Для этого у пациента берут пробы крови до введения серморелина в дозе 1 мкг/кг, а также через 15, 30, 45, 60 и 90 минут после его введения. Если уровень СТГ после введения серморелина составляет:

- менее 5 нг/мл – глубокий дефицит гормона роста;

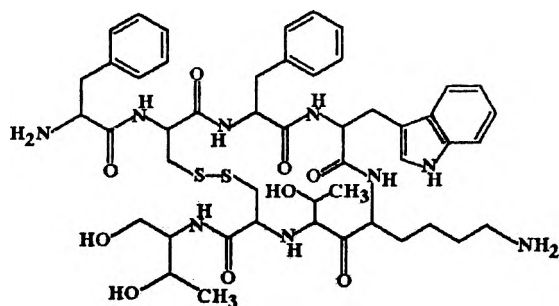
- 5-7 нг/мл – дефицит гормона роста;
- 7-10 нг/мл – относительный дефицит гормона роста;
- более 10 нг/мл – нормальный уровень гормона роста.

Нежелательные эффекты: ощущение жара, приливы крови к лицу и боли в месте введения.

Форма выпуска: порошок во флаконах по 50 мкг.

Аналоги соматостатина. Соматостатин – тетрадекапептид (содержит 14 аминокислот), является гормоном гипоталамуса. Синтезируется в виде просоматостатина – полипептида из 28 аминокислот, который при активации подвергается протеолизу и фрагмент 15-28 выполняет роль гормона. Активным центром (доменом) соматостатина является последовательность -Phe-Trp-Lys-Thr- в положении 7-10 полипептидной цепи.

Октреотид (Octreotide, Sandostatin). Синтетический аналог соматостатина, содержит 8 аминокислот (октапептид) и воспроизводит активный домен молекулы соматостатина.



Механизм действия. Взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Всего идентифицировано 5 типов соматостатиновых рецепторов: SSSTR₁₋₄ – в равной степени активируются соматостатином и просоматостатином, SSSTR₅ – в 15-20 раз сильнее активируется просоматостатином. Активация рецепторов сопровождается развитием соответствующих фармакологических эффектов.

Фармакокинетика. Соматостатин при подкожном и внутривенном введении быстро расщепляется эндо- и аминопептидазами с периодом полуэлиминации всего 2-3 мин. Октреотид имеет более медленную элиминацию, чем естественный соматоста-

тин. Его период полуэлиминации составляет 80-90 мин, что в 30 раз превышает аналогичный показатель у природного соматостатина.

Фармакологические эффекты. Фармакологические эффекты определяются локализацией рецепторов соматостатина:

- Рецепторы $SSTR_2$ и $SSTR_5$ располагаются на клетках гипофиза. Их активация приводит к снижению синтеза и секреции соматотропного гормона.

- Рецепторы $SSTR_1$, $SSTR_3$ и $SSTR_4$ расположены на клетках периферических органов:

⇒ Поджелудочная железа. Соматостатин вызывает торможение секреции инсулина, глюкагона, пищеварительных ферментов и бикарбонатов.

⇒ Желудочно-кишечный тракт. Соматостатин вызывает снижение секреции гастрина, холецистокинина, мотилина, панкреозимина, вазоинтестинального пептида, соляной кислоты и желчи. Указанные гормоны регулируют моторную и секреторную функцию ЖКТ.

⇒ Сосуды внутренних органов. Соматостатин вызывает сужение венозных сосудов и уменьшение кровотока через них.

В отличие от природного соматостатина октреотид в 45 раз активнее подавляет секрецию гормона роста и только в 2 раза активнее подавляет секрецию инсулина. Это связано с тем, что профиль действия октреотида на рецепторы несколько отличается от профиля соматостатина. Сродство рецепторов к соматостатину уменьшается в ряду: $SSTR_1=SSTR_2=SSTR_3=SSTR_4 \gg SSTR_5$, тогда как для октреотида этот ряд имеет вид $SSTR_2 > SSTR_5 > SSTR_3 \gg SSTR_1=SSTR_4$. Благодаря такой разнице во влиянии на секрецию инсулина можно подобрать дозы октреотида, которые бы эффективно подавляли секрецию гормона роста и практически не влияли на уровень инсулина. Для естественного соматостатина выполнить такой подбор дозы чрезвычайно трудно, поэтому при его применении угнетение секреции инсулина и диабетогенное действие практически неизбежно.

Показания для применения и режим дозирования:

1. Акромегалия, обусловленная гормонпродуцирующей опухолью гипофиза при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения, лучевой терапии, у неоперабельных пациентов или лиц, отказавшихся от хирургического лечения. Первоначальная доза 50-100 мкг подкожно с интервалами 8-12 часов. Максимально допустимая доза 1,5 мг/сут. Применение октреотида позволяет снизить уровень СТГ на 50% у всех пациентов, у половины больных наблюдается полная нормализация уровня гормона роста. Кроме того, возможно уменьшение опухоли в объеме, что позволяет упростить хирургическое лечение. В последнее время было показано, что даже пероральный прием октреотида позволяет снизить секрецию гормона роста. Однако, эффективная доза при этом превышает 24 мг/сут (что как минимум в 16 раз выше, чем доза при парентеральном введении).

2. Гормонсекретирующие опухоли энтерохромаффинной системы кишечника и желудка – карциноид, ВИПомы, гастриномы, глюкагономы, инсулиномы. В данном случае октреотид назначают подкожно по 50 мкг 1-2 раза в сутки. По мере необходимости дозу можно увеличить до 100-200 мкг 3 раза в день.

3. Рефрактерная диарея у пациентов, страдающих СПИДом. Октреотид понижает выделение вазоинтестинального пептида и холецистокинина – основных стимуляторов моторной и секреторной функции кишечника. В итоге, понижается пропульсивная моторика и уменьшается секреция пищеварительных соков на фоне повышения абсорбции воды. Все это способствует обстипационному эффекту. Октреотид применяют подкожно по 100 мкг 3 раза в день в течение недели. Если интенсивность диареи не уменьшается, дозу увеличивают до 250 мг 3 раза в сутки. Однако, если в течение недели после этого диарея не проходит лечение следует прекратить.

4. Лечение хронического панкреатита, свищей поджелудочной железы, веде-

ние пациентов после операции на поджелудочной железе. Октреотид угнетает панкреатическую секрецию, обеспечивая функциональный покой железу. Применяют его подкожно по 100 мкг 3 раза в день на протяжении недели.

5. Остановка кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. При этом состоянии проводят длительную (до 5 дней) инфузию октреотида со скоростью 25-50 мкг/ч.

Нежелательные эффекты. Наиболее часто отмечаются тошнота, боли в животе, метеоризм и стеаторея. Обычно в начале лечения возможно возникновение проходящего снижения толерантности к глюкозе. У 18% пациентов после 6 месячной терапии октреотидом возникает холестаз и желчнокаменная болезнь.

Форма выпуска: раствор 50 мкг/мл (0,005%); 100 мкг/мл (0,01%) и 500 мкг/мл (0,05%) в ампулах по 1 мл; 200 мкг/мл (0,02%) во флаконах по 5 мл.

Средства, с активностью адренокортикотропного гормона (АКТГ)

АКТГ человека представляет собой одиночную полипептидную цепь, состоящую из 39 аминокислот. Для проявления биологической активности АКТГ достаточно только первых 24 аминокислотных остатков с N-конца молекулы: участок 15-18 отвечает за взаимодействие молекулы с рецептором, а участок 6-10 – за активацию рецептора. Остальные аминокислоты (участок 25-39) определяют видовую специфичность гормона.

Ранее для клинического применения использовали АКТГ, полученный из гипофиза свиней. Он отличался от АКТГ человека только видоспецифичной областью 25-39. В настоящее время в клинической практике применяют только синтетические аналоги АКТГ.

Тетракозактид (Tetracosactide, Synacten depot). Является синтетическим пептидом АКТГ₁₋₂₄. Активность АКТГ часто выражают биологическим методом по снижению концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках после подкожной инъекции АКТГ. 1 ЕД АКТГ соответствует приблизительно 10 мкг сухого вещества.

Фармакокинетика. АКТГ используется только парентерально. Действие однократной дозы после инъекции продолжается 6-8 часов. Для продления эффекта применяют лекарственные средства с замедленным всасыванием гормона, которые представляют собой комплексы АКТГ с желатином (эффект увеличивается до 18 часов) или гидроксидом цинка. Тетракозактид представляет комплекс пептида с гидроксидом цинка, длительность действия которого после однократной инъекции продолжается несколько суток (≈2-3 дня).

Механизм действия. АКТГ активирует специфические рецепторы расположенные на поверхности клеток коры надпочечников. Наибольшая плотность рецепторов отмечается на клетках пучковой зоны (зона коры, где происходит синтез глюкокортикостероидов). Активированные рецепторы через G-белок передают сигнал на аденилатциклазу, которая увеличивает уровень цАМФ в клетках коры. Под влиянием цАМФ повышается активность зависимых от него протеинкиназ и происходит диссоциация их на каталитические и рецепторные субъединицы. Каталитические субъединицы протеинкиназы активируют ряд ферментов:

- Холестерол-эстеразу – фермент, который расщепляет эфиры холестерина, находящиеся в депо клеток и предоставляет свободный холестерин для синтеза стероидных гормонов.
- P_{450SCC}(20,22-десмолазу) – фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина. Данный фермент является ключевым ферментом синтеза стероидных гормонов. Он обеспечивает отрыв боковой цепи от стероидного ядра холестерина и образование прегненолона.

Рецепторная субъединица протеинкиназы в комплексе с цАМФ поступает в ядро клетки, где активирует гены, отвечающие за синтез StAR-белка (*Steroidogenic Acute Regulatory Protein*). Этот белок обеспечивает процесс переноса холестерина от клеточного депо и цитоплазмы клетки в митохондрии, где локализуется P_{450SCC}-фермент. Кроме того, рецепторная субъединица протеинкиназы повышает активность генов, отвечающих

за образование ферментов синтеза стероидных гормонов.

Фармакологические эффекты.

1. АКТГ и тетракозактид стимулируют продукцию в коре надпочечников глюкокортикоидов (кортизон, кортизол), слабых андрогенов (андростендион, дигидроэпиандростерон) и, в меньшей степени, минералокортикостероидов (альдостерон).
2. В высоких дозах способствуют процессам липолиза и кетогенеза (синтеза кетонных тел).

3. Фрагмент АКТГ₁₋₇, который образуется в процессе ферментативного протеолиза лишен гормональной активности, но выполняет роль нейромедиатора и участвует в процессах обучения и памяти.
4. Фрагмент АКТГ₄₋₉ предотвращает развитие нейропатии, которая вызвана приемом некоторых противоопухолевых средств (цисплатин, алкалоиды барвинка).

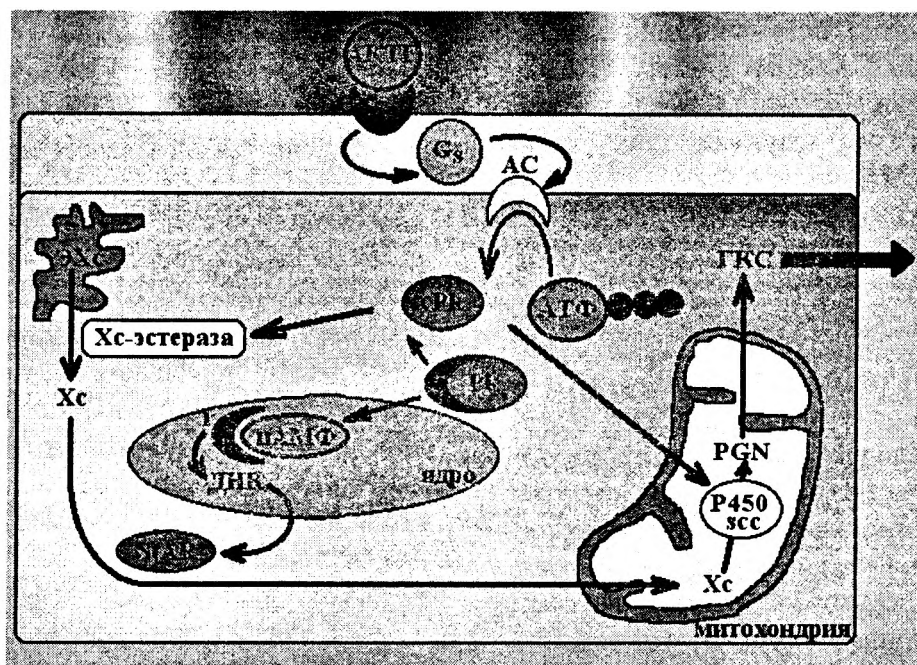


Схема 3. Молекулярный механизм действия АКТГ. Взаимодействуя со специфическим рецептором, АКТГ передает сигнал через G_s -белок на аденилатциклазу (АС), которая обеспечивает синтез цАМФ. Молекула цАМФ соединяется с рецепторной субъединицей протеинкиназы (r), которая поступает в ядро и активирует гены синтеза ХС-переносящего белка (StAR), обеспечивающего доставку ХС из цитоплазмы в митохондрии для синтеза прегненолона (все остальные этапы синтеза проходят в эндоплазматической сети). Каталитическая субъединица протеинкиназы (cPк) активирует фермент холестерол-эстеразу (обеспечивает гидролиз эфиров холестерина депо до холестерина) и фермент, отщепляющий боковую цепь ХС (P_{450scc} , ключевой фермент синтеза прегненолона – PGN, предшественника глюкокортикостероидов).

Показания:

1. С диагностическими целями тетракозактид не используют. Для диагностики применяют препараты на основе синтетического АКТГ короткого действия (косинтропин). Косинтропин применяют при диагностике:
 - а. Скрытых форм надпочечниковой недостаточности. Для этого проводят отбор крови до введения косинтропина и через 30 и 60 мин после внутримышечного введения 25ЕД

косинтропина. В крови определяют уровень кортизола. В норме его концентрация не должна быть ниже 7 мкг/дл, а пик концентрации – ниже 18 мкг/дл. Если полученные значения меньше данных значений, то диагностируют недостаточность коры надпочечников.

- б. Дифференциальной диагностике гиперплазии коры надпочечников (адреногенитального синдрома) и яичниковой гиперандрогении у дево-

чек. Оба этих состояния характеризуются избыточной продукцией андрогенов. Однако, в случае аденогенитального синдрома избыточный синтез мужских половых гормонов протекает не в яичниках, а в коре надпочечников и вызван дефицитом ферментов синтеза кортикостероидов. У девочек с аденогенитальным синдромом введение косинтропина сопровождается резким увеличением уровня 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона или 11-дезоксикортизола.

2. Тетракозактид, как средство пролонгированного действия, используют только с терапевтическими целями. Его назначают для предупреждения атрофии коры надпочечников, которая развивается после длительной кортикостероидной терапии. С этими целями тетракозактид вводят внутримышечно в первые 3 дня по 1 мг, а затем переходят на поддерживающие введения по 1 мг каждые 2-8 дней, постепенно увеличивая интервалы между инъекциями.

Нежелательные эффекты. Возникновение нежелательных эффектов и их характер обусловлены избытком эндогенных кортикостероидов, которые образуются при применении тетракозактида.

Форма выпуска: суспензия 1 мг/мл (0,1%) в ампулах по 1 мл.

Средства, влияющие на уровень гонадотропных гормонов

Аналоги гонадолиберина. Гонадолиберин – декапептид, который обнаружен у всех млекопитающих. В медицинских целях используют природный гонадолиберин (гонадорелин) или его синтетические аналоги (бусерелин, гoserелин).

Гонадорелин (Gonadorelin, Faktrel, Lutrepals). Гонадолиберин вырабатывается в гипоталамусе в пульсовом режиме, частота и амплитуда импульсов задаются особыми нейронами – генераторами ритма.

Механизм действия и фармакологические эффекты.

У мужчин импульсы секреции гонадолиберина следуют с частотой около 1 импульса в 2 часа. Гонадолиберин связы-

вается с рецепторами на поверхности гипофиза и активирует их. Рецепторы через G_q -белок передают сигнал на фосфолипазу C, которая расщепляет фосфатидилинозитол бифосфат до диацилглицерола и инозитол-трифосфата. Оба этих соединения способствуют увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция и повышают тем самым активность ферментов синтеза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), необходимых для развития и функционирования репродуктивной системы. Кроме того, гонадолибериновые рецепторы передают сигнал через другой G_s -белок на аденилатциклазу и, повышая ее активность, приводят к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. цАМФ увеличивает активность зависимых от нее протеинкиназ, каталитические субъединицы протеинкиназ активируют цитоплазматические ферменты, а рецепторные субъединицы вместе с цАМФ поступают в ядро клетки, где повышают активность генов, контролирующих синтез лютеинизирующего гормона (ЛГ), необходимого для синтеза половых гормонов и сперматогенеза.

У женщин в 1-ю фазу менструального цикла (фолликулинозная фаза или фаза созревания фолликула) импульсы следуют с частотой 1 в час, амплитуда их невысокая. Такой ритм секреции (частые малые пики) активирует гонадолибериновые рецепторы и связанные с ним G_q -белки, передающие сигнал на фосфолипазу C. В итоге, в клетках гипофиза стимулируется преимущественно продукция ФСГ, который обеспечивает процессы созревания фолликулов и синтез в яичниках эстрогенов.

Во вторую половину цикла (лютеиновая фаза, которая начинается после овуляции – выхода созревшей яйцеклетки) частота импульсов падает, а их амплитуда возрастает (1 импульс секреции в 2 часа). Такой ритм секреции приводит к тому, что активированные под влиянием гонадолиберина рецепторы гипофиза передают сигнал как через G_q -белки, так и G_s -белки на фосфолипазу C и аденилатциклазу соответственно. В итоге, обеспечивается продукция как ФСГ, так и ЛГ, что необходимо для процессов синтеза эстрогенов и про-

гестерона в яичниках, подготовки родовых путей к имплантации яйцеклетки.

Применение и режимы дозирования: С диагностическими целями гонадорелин применяют для выявления причин замедленного полового созревания у подростков с гипогонадизмом. Для этого проводят отбор крови до введения 100 мкг гонадорелина подкожно и через 15, 30, 45, 60 и 120

мин после инъекции. В крови определяют содержание ЛГ. Если пик концентрации ЛГ превышает 15,6 ЕД/л, то гипофиз функционирует нормально и гипогонадизм связан с нарушением функционирования половых желез. Если же пик концентрации ЛГ ниже указанного предела, то имеет место заболевание гипоталамо-гипофизарной области.

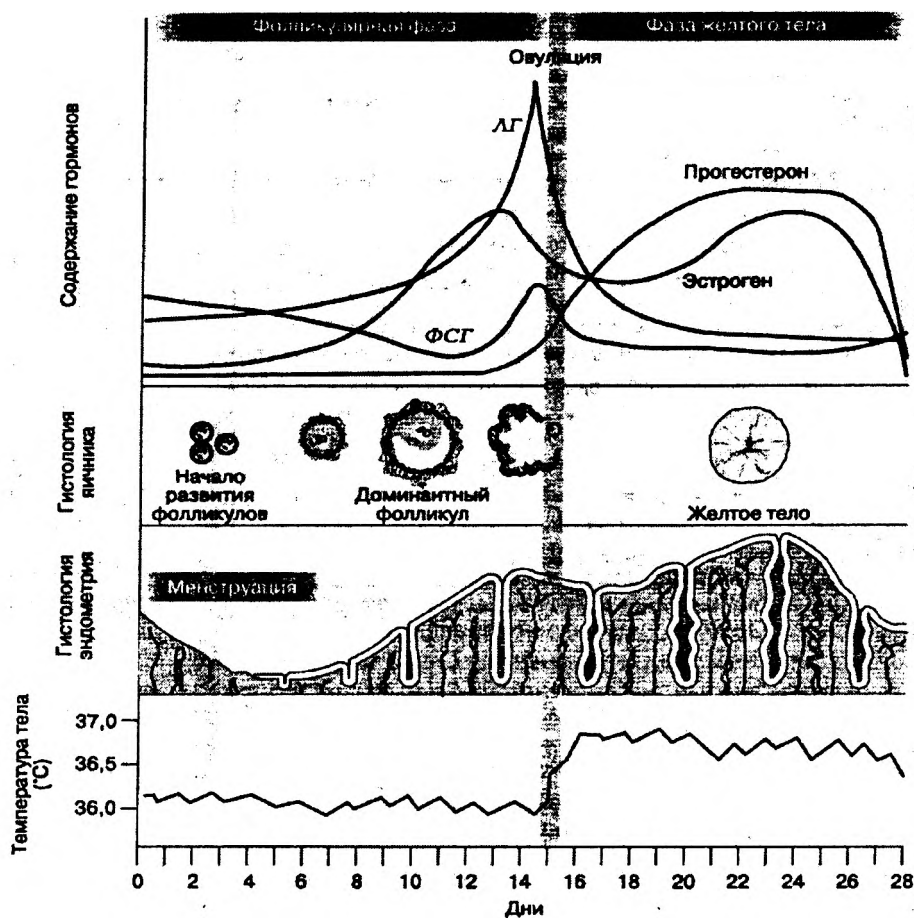


Схема 4. Соотношение гормонального профиля женщины с яичниковым и маточным циклом. В первую фазу секреция гонадолиберина обеспечивает продукцию ФСГ, что приводит к созреванию фолликулов и образованию эстрогенов. В овуляцию отмечается пик секреции ФСГ и ЛГ. Во вторую фазу гонадолиберин обеспечивает секрецию ФСГ и ЛГ, что способствует синтезу эстрогенов и прогестерона, подготовки эндометрия к родам.

С терапевтическими целями гонадорелин используют для стимуляции созревания яйцеклетки и овуляции у женщин с аменореей и бесплодием, поддержания функции желтого тела в ранние сроки беременности. В этих случаях гонадорелин вводят внутривенно по 2,5-5 мкг (до 10 мкг) через специальную помпу каждые 90 мин в течение 14-21 дня до наступления овуляции и затем еще такой же период времени для поддержания функции желтого тела.

Нежелательные эффекты: головные боли, неприятные ощущения в животе, приливы крови к лицу.

Форма выпуска: порошок во флак по 100, 500, 800 и 3200 мкг.

Бусерелин (Buserelin, Suprecur, Suprefakt). Относится к синтетическим аналогам гонадолиберина. В молекулах этой группы средств произведено замещение в положении 6 на D-аминокислоту. Изменение структуры привело к резкому повышению аффинности молекулы бусерелина к

гонадолибериновым рецепторам. Бусерелин по активности в 20 раз превосходит гонадорелин. Кроме того, наличие D-изомера аминокислоты сделало молекулу устойчивой к протеолизу и значительно продлило время ее действия (период полуэлиминации бусерелина около 4 часов, тогда как для гонадорелина он составляет всего 4 минуты).

Механизм действия и фармакологические эффекты. Бусерелин при введении в организм связывается с гонадолибериновыми рецепторами гипофиза и длительно активирует их. В первые 10-14 дней это приводит к увеличению продукции ФСГ и ЛГ. Однако, в связи с тем, что активация рецепторов не пульсирующая, а длительная и непрерывная возникает десенситизация рецепторов (потеря чувствительности) и down-регуляция (протеолиз рецепторов на поверхности клетки и резкое снижение их числа).

Все эти процессы приводят к тому, что с 15-16 дня гипофиз утрачивает чувствительность к гонадолиберину, прекращается выработка ФСГ и ЛГ, прекращается синтез тестостерона у мужчин, эстрогенов и прогестерона у женщин. Возникает состояние подобное тому, которое наблюдается у человека после кастрации (удаления половых желез). Максимальное подавление функции половых желез отмечается уже к 21 дню.

Применение и дозирование:

1. Эндометриоз. Заболевание характеризуется разрастанием эндометриоидной (подобной эндометрию) ткани в половых путях и других органах, которое обусловлено дисбалансом в гормональной системе гипоталамуса-гипофиза-надпочечников и яичников. Бусерелин вводят интраназально по 300 мкг 3 раза в день в течение 6 мес. Вызванная бусерелином «кастрация» позволяет не только остановить развитие заболевания, но и в 80% случаев добиться его излечения.
2. Рак предстательной железы. Введение бусерелина и вызванная им «кастрация» останавливают рост опухоли, позволяют несколько уменьшить ее размеры. В первые 7 дней бусерелин вво-

дят по 500 мкг 3 раза в день подкожно с 8-го дня переходят на интраназальное введение поддерживающих доз: по 1 дозе (100-150 мкг) в каждую ноздрю до и после завтрака, обеда и ужина (всего 12 доз в сутки).

Нежелательные эффекты.

У мужчин:

- «приливы» и понижение потенции;
- болезненность и увеличение грудных желез;
- у лиц с метастазированием рака простаты в кости возможно временное усиление болей в костях, нарушение проходимости мочеточников и сдавление спинного мозга.

У женщин:

- «приливы», потливость и снижение либидо;
- головные боли и депрессия;
- сухость слизистых оболочек половых путей, увеличение молочных желез;
- угри, гирсутизм или алопеция;
- остеопороз при использовании свыше 6 месяцев.

Форма выпуска: раствор для интраназального введения 84 дозы (1 доза = 150 мкг) во флаконах, для инъекций 0,1% во флаконах по 5,5 мл; аэрозоль интраназальный 100 доз (1 доза = 100 мкг).

Госерелин (Goserelin, Zoladex). Отличается от бусерелина еще большей активностью (в 100 раз превосходит гонадорелин и в 5 раз бусерелин).

Выпускается в виде полимерной биодеградирующей матрицы (цилиндра) в которой равномерно диспергировано депо госерелина. В организме человека матрица постепенно растворяется, выделяя госерелин в течение 1 месяца (депо 3,6 мг) или 3 месяцев (депо 10,8 мг).

Механизм действия и фармакологические эффекты госерелина идентичны бусерелину.

Показания к применению и режимы дозирования:

- Рак предстательной железы. Проводят имплантацию депо 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки каждые 3 месяца;
- Эндометриоз, миомы матки, рак молочной железы у женщин в репродук-

тивном возрасте и перименопаузе (в этом возрасте злокачественная опухоль имеет эстрогензависимый рост). Проводят имплантации под кожу живота депо 3,6 мг каждый месяц.

- Предложено применение подкожной имплантации депо 10,8 мг каждые 3 месяца для снижения либидо и химической «кастрации» социально опасных лиц (педофилы и др.).

Нежелательные эффекты. аналогичны эффектам бусерелина.

Форма выпуска: шприцы аппликаторы с депо 3,6 и 10,8 мг золадекса.

Средства, понижающие продукцию пролактина

Пролактин – представитель соматотропинового семейства гормонов. Представляет собой полипептидную цепочку из 199 аминокислот, которая содержит 3 дисульфидные связи и полисахаридный остаток, присоединенный к единственному в молекуле остатку аспарагина.

Секреция пролактина находится под подавляющим контролем гипоталамуса, который вырабатывает пролактостатин (в настоящее время полагают, что это дофамин). Дофамин активирует D₂-рецепторы на поверхности гипофиза и тем самым тормозит синтез и секрецию пролактина. Несмотря на преобладание подавляющего контроля со стороны гипоталамуса, описано по крайней мере 2 гипоталамических гормона которые увеличивают синтез и секрецию пролактина: тиреолиберин и пролактолиберин.

Физиологическая роль пролактина. Пролактин выполняет в организме человека ряд метаболических функций:

- стимулирует синтез белка, нуклеиновых кислот, гликозаминогликанов в мышцах, хрящах и соединительной ткани (анаболический эффект);
- обладает жиромобилизующим эффектом (стимулирует распад жиров до неэстерифицированных жирных кислот и триглицеридов);
- повышает образование инсулиноподобного фактора роста IGF-I в печени.

Кроме того, пролактин выполняет важную роль в репродуктивной системе человека.

В женском организме:

- стимулирует рост молочных желез и развитие в них железистой ткани;
- стимулирует образование молока в молочных железах;
- поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона;
- стимулирует продукцию и секрецию андрогенов в надпочечниках;
- оказывает влияние на поведение, стимулирует родительские реакции, материнский инстинкт («материнская любовь»);
- способствует росту сальных желез и внутренних органов.

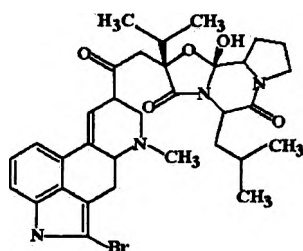
В мужском организме:

- усиливает действие лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов на сперматогенез (этот эффект многие исследователи называют парадоксальным, поскольку гиперпродукция пролактина вызывает импотенцию и нарушение сперматогенеза);
- усиливает обменные процессы в яичках и увеличивает их массу;
- усиливает образование энергии и процессы метаболизма в сперматозоидах (обеспечивает подвижность сперматозоидов);
- стимулирует образование секрета предстательной железы; предстательная железа выделяет пролактин, содержание которого в эякуляте выше, чем в крови;
- путем взаимодействия с рецепторами к пролактину в клетках Лейдига регулирует в них синтез тестостерона.

В клинической практике препараты пролактина не нашли применения. В настоящее время чаще используют средства, направленные на подавление секреции этого гормона. Гиперпролактинемия вызывает у женщин бесплодие, сопровождающееся синдромом аменореи-галактореи (прекращение функционирования яичников и истечение молока из молочных желез, не связанное с кормлением грудью), а у мужчин – импотенцию с развитием гинекомастии (увеличения грудных желез).

Бромокриптин (Bromocriptin, Parlodel). Производное алкалоидов спорыньи (эрголиновое производное). Механизм действия: Бромокриптин является агонистом постсинаптических D₂-дофаминовых рецепторов.

Фармакокинетика. Определенным недостатком бромокриптина является его неблагоприятные фармакокинетические свойства. Высокая пресистемная элиминация приводит к тому, что уже во время первого прохождения через печень, после приема внутрь, разрушается 70-80% принятой дозы. Кроме того, период полужизни бромокриптина всего 2-4 часа, что требует его достаточно частого (3 раза) применения в течение суток.



Фармакологические эффекты.

- Противопаркинсонический эффект. Бромокриптин активирует D₂-рецепторы нейронов хвостатого ядра и воспроизводит тем самым тормозящий эффект, который оказывают нейроны черной субстанции или леводопа на хвостатое ядро. Торможение хвостатого ядра приводит к активации нейронов бледного шара и усилению его нисходящих тормозных влияний на α-мотонейроны спинного мозга. В итоге, бромокриптин снижает брадикинезию и ригидность.
- Эндокринологические эффекты. Бромокриптин вызывает угнетение секреции пролактина. Этот эффект связан с влиянием на рецепторы гипофиза. Бромокриптин, стимулируя D₂-дофаминовые рецепторы гипофиза, тормозит образование и секрецию пролактина, воспроизводя эффекты пролактостатина гипофиза. Кроме того, показано, что бромокриптин (как и другие дофаминомиметики) нормализует уровень гормона роста: снижает

патологически повышенную его секрецию и несколько повышает нормальную секрецию СТГ.

Показания к применению:

1. Лечение гиперпролактинемии и связанных с ней нарушений менструального цикла, женского и мужского бесплодия, лечение пролактином (гормонпродуцирующих опухолей гипофиза, выделяющих пролактин). Бромокриптин назначают в дозе 7,5-20 мг/сут.
2. Подавление лактации в послеродовом периоде (т.к. синтез и секреция молока определяются уровнем пролактина). Используют бромокриптин в дозах 7,5-15 мг/сут.
3. Лечение акромегалии (обусловленной гормонпродуцирующими опухолями гипофиза). Эффективные дозы составляют 1,25-5,0 мг/сут.
4. Лечение диффузной формы кистозно-фиброзной мастопатии. Показано, что бромокриптин снижает число кист и узлов в тканях молочной железы, полагают, что это связано с нормализацией секреции пролактина и соотношения эстрогенов и прогестерона. Эффективные дозы составляют 5,0-10,0 мг/сут.
5. Лечение паркинсонизма. Используют дозы 10-40 мг/сут.

Режим дозирования: Во всех случаях подбор оптимальной дозы бромокриптина проводят по следующей схеме. В 1-ую неделю его принимают внутрь по 1,25 мг на ночь, в течение второй недели – по 2,5 мг на ночь, с 3-ей недели – по 2,5 мг 2 раза в день и с 4-ой недели – по 2,5 мг 3 раза в день (что соответствует 7,5 мг/сут). При необходимости дальнейшего увеличения его проводят каждые 3 дня повышая дозу на 2,5 мг.

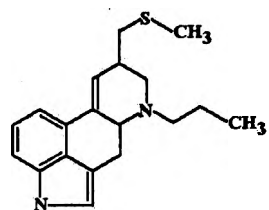
Нежелательные эффекты.

- Со стороны ЖКТ отмечаются эффекты характерные для леводопы и других дофаминомиметиков – анорексия, тошнота и рвота.

- Ортостатический коллапс при первых приемах.
- Эритромелалгия – болезненный спазм сосудов пальцев рук, который сменяется их внезапным расширением с гиперемией, отеком и жжением. Провоцирующим фактором является контакт с водой.
- Эрготизм – сочетание спазмов сосудов конечностей, внутренних органов с изменениями психики в виде галлюцинаций и бреда.

Форма выпуска: таблетки по 0,0025; 0,004 и 0,01; капсулы по 0,004 и 0,01; раствор для приема внутрь 4 мг/5 мл (0,08%) во флак. по 100 мл

Перголид (Pergolide, Permax). Эрголиновое производное. Механизм действия: Перголид является полным агонистом постсинаптических D₂-рецепторов и парциальным агонистом пресинаптических D₁-рецепторов. По активности в отношении D₂-рецепторов в 10 раз превосходит бромокриптин. За счет активации постсинаптических D₂-рецепторов воспроизводит тормозящие эффекты дофамина в экстрапирамидной системе. Действуя на пресинаптические D₁-рецепторы, которые расположены на возбуждающих терминалях корковых глутаматергических нейронов, тормозит выделение глутамата и чрезмерную стимуляцию нейронов хвостатого ядра



В отличие от бромокриптина перголид не подвержен пресистемной элиминации, имеет более длительный период полувыведения (около 27 часов), что позволяет назначать его 1 раз в день. Кроме того, он более доступен по цене, что немаловажно, если учитывать чрезвычайно высокую стоимость терапии бромокриптином.

Фармакологические эффекты. Для перголида характерны те же эффекты, что и для бромокриптина.

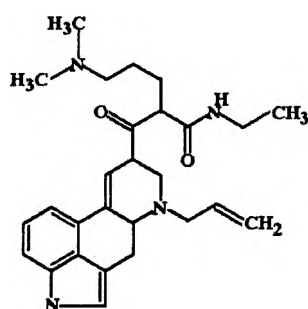
Показания для применения и режим дозирования. В настоящее время одобрено применение перголида только для лечения

паркинсонизма. Прием перголида начинают с 0,05 мг на ночь в течение 2 дней, затем дозу повышают на 0,1 мг каждые 3 дня. Как правило, эффективными являются дозы 0,4-0,5 мг/сут, однако, при необходимости можно увеличивать их до 3-5 мг/сут. При плохой переносимости можно принимать перголид в 2-3 приема.

Нежелательные эффекты. Перголид лучше переносится, чем бромокриптин и реже вызывает ортостатический коллапс и рвоту. При длительном применении перголида возможно появление плеврального или перикардального выпота, фиброза плевральной полости или брюшинного пространства. Возможно развитие психотических реакций.

Форма выпуска: таблетки по 0,00005; 0,00025 и 0,001

Каберголин (Cabergoline, Dostinex). Эрголиновое производное. Механизм действия. Является селективным D₂-миметиком – взаимодействует с D₂-типом дофаминовых



рецепторов и вызывает их активацию. В 4 раза более активен в отношении этих рецепторов по сравнению с бромокриптином.

бромокриптином.

Фармакокинетика. В отличие от всех других средств этой группы имеет чрезвычайно медленную элиминацию: период полувыведения составляет 65 часов у здоровых лиц и увеличивается до 80-120 часов у пациентов с гиперпролактинемией. Поэтому после однократного приема эффект этого средства сохраняется от 7 до 28 дней. Метаболизм каберголина происходит без участия микросомальных ферментов печени.

Фармакологические эффекты. По фармакологическим эффектам аналогичен бромокриптину. Однако, полагают, что он более эффективен при лечении гиперпролактинемии у лиц с опухолью гипофиза, так как позволяет не только уменьшить секрецию пролактина, но у

77% пациентов значительно (более чем на 25% сократить размер опухоли гипофиза).

Применение и режим дозирования: Применяется для лечения гиперпролактинемии и связанных с ней нарушений менструального цикла, пролактином гипофиза. Назначают внутрь по 500 мкг 1-2 раза в неделю, максимально допустимые дозы – 4,5 мг/нед. Лечение начинают с назначения в дозе 250 мкг, которую повышают на 250 мкг не чаще, чем 1 раз в месяц до достижения оптимального эффекта.

Каберголин используют также для подавления лактации. В этом случае его применяют по 250 мкг через каждые 12 часов в течение 2 дней.

Нежелательные эффекты. Особенностью каберголина является крайне низкая эметогенная активность (способность вызывать тошноту и рвоту) среди всех средств этой группы.

Форма выпуска: таблетки по 0,5 мг (500 мкг).

Хинаголид (Quinagolide, Norprolac). Является незерголиновым производным. **Механизм действия.** Селективно стимулирует D₂-дофаминовые рецепторы.

Фармакокинетика. При приеме внутрь подвергается эффекту первого прохождения через печень. Период полужизни длительный ≈14-17 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки.

В процессе метаболизма хинаголида образуются 2 фармакологически активных метаболита, также способных стимулировать дофаминовые рецепторы.

Фармакологические эффекты. Хинаголид вызывает те же эффекты, что и другие средства этой группы. В отличие от эрголиновых производных величина эффекта хинаголида повышается прямо пропорционально введенной дозе и достигает максимума при введении дозы в 50 мкг. Дальнейшее увеличение дозы не приводит к увеличению эффекта, но

удлиняет его пропорционально введенной дозе.

Показания к применению и дозирование: Хинаголид применяется только для лечения гиперпролактинемии и связанных с ней нарушений менструального цикла, пролактином гипофиза. Применяют хинаголид внутрь вначале по 25 мкг/сут в один прием в течение 3 дней, затем 50 мкг/сут, также в течение 3 дней. В последующем дозу увеличивают на 75 мкг каждые 4 недели до достижения оптимального эффекта. Обычные дозы хинаголида 75-300 мкг/сут.

Нежелательные эффекты. Вызывает тошноту и рвоту, ортостатическую гипотензию, но считается, что частота этих эффектов меньше, чем у бромокриптина.

Форма выпуска: таблетки по 25; 50; 75 и 150 мкг.

Препараты, с активностью гормонов задней доли гипофиза

Аналоги фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Урофоллитропин (Urofollitropin, Metrodin). Представляет собой человеческий ФСГ, выделенный из мочи женщин находящихся в периоде менопаузы. Его активность составляет около 4% активности обычного ФСГ. Является гликопротеиновым гормоном, который продуцируется передней долей гипофиза. Состоит из 2 субъединиц α и β. α-субъединица является общей с другими гормонами этого семейства (лютеинизирующим гормоном, хорионическим гонадотропином), а β-субъединица определяет характер биологической активности гормона.

Механизм действия и фармакологические эффекты. ФСГ действует на специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток-мишеней репродуктивной системы. Активация рецепторов через систему G_s-белка передает сигнал на аденилатциклазу. Увеличение активности аденилатциклазы сопровождается синтезом цАМФ, активацией цАМФ-зависимых протеинкиназ в клетке, которые обеспечивают транскрипцию ряда генов и реализацию действия гормона:

У мужчин:

- Стимулирует сперматогенез;
- Увеличивает синтез андрогенсвязывающих белков клетками Сертоли. Эти клетки окружают растущие сперматозоиды и за счет андрогенсвязывающего белка обеспечивают фиксацию больших количеств тестостерона и дигидротестостерона вблизи сперматозоидов. В итоге, вокруг растущих сперматозоидов создаются высокие концентрации андрогенов, которые необходимы для нормального сперматогенеза.

У женщин функции ФСГ более многогранны:

- ФСГ в первую половину цикла способствует росту и развитию фолликулов;
- Обеспечивает синтез на поверхности фолликулов рецепторов для ЛГ;
- Обеспечивает синтез фермента ароматазы в клетках оболочки фолликула. Этот фермент необходим для конверсии андрогенов в эстрогены;
- Во время пика секреции ФСГ в 11-14 дни цикла он способствует овуляции (выходу яйцеклетки).

Показания для применения и режимы дозирования: ФСГ используют для стимуляции роста фолликулов с целью последующей овуляции или экстракорпорального оплодотворения при лечении женского бесплодия. Существует 2 схемы введения: а) возможно ежедневное введение внутримышечно по 75-150 МЕ в течение 7-12 дней (инъекции начинают в один из семи первых дней цикла); б) иногда применяют введение через день в дозе 225-375 МЕ также в течение 7-12 дней. Одновременно с проведением инъекций при помощи УЗИ или мониторингирования уровня эстрогенов следят за созреванием фолликула. Как только фолликул созреет, введение ФСГ прекращают и выполняют инъекцию ЛГ.

При отсутствии эффекта от лечения через каждые 7-14 дней возможно увеличение разовой дозы на 37,5-75 МЕ. Если после 5 недельной терапии эффект

отсутствует, лечение необходимо прекратить.

Нежелательные эффекты.

- Боли в месте введения, растройства ЖКТ;
- Образование кист яичников;
- Многоплодная беременность;
- Синдром «гиперстимуляции яичников». Возникает на 7-10 день после овуляции и характеризуется резким системным увеличением проницаемости сосудов. Если беременность не наступает, то после менструальной реакции он подвергается обратному развитию. Риск развития синдрома высок, если уровень 17β -эстрадиола в крови женщины выше 3000 пмоль/л. Синдром характеризуется вздутием живота и резкими болями. Появляется тошнота и рвота, увеличивается масса тела (за счет отеков), развивается асцит, скопление жидкости в полостях тела (перикарде, плевральной полости). Все это сопровождается гемоконцентрацией и снижением ОЦК. Яичники резко увеличиваются в размере (более 12 см). Повышается свертываемость крови и появляются тромбоэмболические осложнения. Помощь заключается в проведении мероприятий, направленных на восстановление ОЦК и коррекцию водно-электролитных нарушений. Не следует удалять жидкость из полостей тела без абсолютных показаний, т.к. в период обратного развития синдрома она будет подвергаться обратной абсорбции в кровяное русло (в это время следует применять мочегонные средства).

Форма выпуска: порошок 75 и 150 МЕ в ампулах.

Фоллитропин (Follitropin, Puregon, Gonal-F). Представляет собой ФСГ, полученный рекомбинантным путем. По активности в 25 раз превосходит урофоллитропин и сопоставим с активностью естественного ФСГ. Применяют по тем же показаниям, что и урофоллитропин.

Форма выпуска: порошок 50, 75, 100 и 150 МЕ в ампулах.

Аналоги лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Гонадотропин хорионический (Chorionic gonadotropin, Pregnyl, Profasi). Гормон, который синтезирует плацента человека и лошадей (у других животных он не обнаружен). Является гликопротеином α - и β -цепи которого практически идентичны ЛГ (за исключением последовательности из 30 аминокислот на С-конце β -цепи).

Фармакокинетика. После внутримышечного введения оказывает длительный эффект, т.к. его периодполуэлиминации около 8 часов (тогда как у ЛГ всего 30 минут). Полагают, что замедление элиминации гонадотропина хорионического связано с высоким содержанием в нем сиаловых кислот.

Механизм действия и фармакологические эффекты. ЛГ и хорионический гонадотропин активируют специфические рецепторы на поверхности клеток мишеней, которые подобно рецепторам ФСГ также через G_s -белки связаны с аденилатциклазой. Синтез цАМФ и активация зависимых от него протеинкиназ обеспечивает действие гормона.

У мужчин увеличивается продукция тестостерона клетками Лейдига яичек.

У женщин гормон вырабатывается в пульсовом режиме, синхронно с секрецией гонадолиберина и участвует в ряде эффектов:

- Во время пика секреции в 11-14 дни цикла гормон обеспечивает овуляцию;
- Во вторую половину цикла стимулирует клетки желтого тела (бывший фолликул) и индуцирует выработку прогестерона и андрогенов;
- Способствует имплантации яйцеклетки и поддерживает развитие плаценты.

Показания для применения и режим дозирования:

- Дифференциальная диагностика крипторхизма и задержки опущения яичек (псевдокрипторхизма). Вводят внутримышечно по 500-1000 МЕ детям до 6 лет и 1500 МЕ детям старше 6 лет 2 раза в неделю. При псевдокрипторхизме происходит

постепенное опущение яичек в мошонку.

- Лечение гипогонадотропного гипогонадизма (задержка полового развития, связанная с недостаточностью функции гипофиза) у мужчин. Вводят внутримышечно по 1000-2000 МЕ 2-3 раза в неделю.
- Индукция овуляции у женщин с бесплодием после курса лечения ФСГ. Выполняют однократную инъекцию 5000-10000 МЕ внутримышечно через 24-48 часов после выполнения последнего введения ФСГ.
- Для поддержания функции желтого тела у женщин с невынашиванием беременности. Введение начинают сразу же после диагностики беременности (но не позднее 8 недель) и продолжают до 14 недели беременности включительно. Первая инъекция 10.000 МЕ, затем по 5.000 МЕ 2 раза в неделю.

Нежелательные эффекты. Введение хорионического гонадотропина может вызвать изменения со стороны ЦНС в виде усталости, раздражительности, головных болей, депрессии. Возможны аллергические реакции. Подобно ФСГ вызывает «синдром гиперстимуляции яичников» у женщин и его аналог у мужчин в виде отеков, гинекомастии и болей в области промежности.

Форма выпуска: порошок 500, 1000, 1500, 2000 и 5000 МЕ в ампулах.

Средства, с активностью ФСГ и ЛГ.

Менотропин (Menotropins, Pergonal, Humegon). Представляет собой смесь ФСГ и ЛГ (1:1) выделенных из мочи женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Введение менотропина человеку воспроизводит эффекты каждого из гормонов, которые описаны выше.

Применение и режим дозирования:

- Лечение бесплодия у женщин, обусловленного гипоталамо-гипофизарной патологией. Существует 2 схемы введения: а) возможно ежедневное введение внутримышечно по 75-150 МЕ в течение 7-12 дней (инъекции начинают в один из семи

первых дней цикла); б) иногда применяют введение через день в дозе 225-375 МЕ также в течение 7-12 дней. Одновременно с проведением инъекций при помощи УЗИ или мониторингирования уровня эстрогенов следят за созреванием и овуляцией фолликула. Как только фолликул созреет, введение прекращают.

- Стимуляция сперматогенеза у мужчин с гипоталамо-гипофизарным гипогонадизмом. Менотропин применяют только в том случае, если предшествующая терапия человеческим хорионическим гонадотропином вызвала лишь андрогенную реакцию без признаков сперматогенеза. При этом, на фоне продолжающегося введения хорионического гонадотропина (2000 МЕ 2 раза в неделю) одновременно вводят менотропин по 75 МЕ 3 раза в неделю (их можно смешивать в одном шприце). Лечение продолжают в течение 4 месяцев, если эффект не достигнут дозу менотропина можно повысить в 2 раза и продолжать курс лечения еще в течение 3 месяцев. При отсутствии положительных результатов дальнейшее лечение прекращают.

Нежелательные эффекты.
Аналогичны эффектам ФСГ и ЛГ.

Форма выпуска: порошок 150 и 300 МЕ в ампулах.

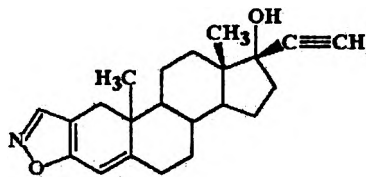
Ингибиторы секреции гонадотропинов.

Даназол (Danazol, Danol, Danodiol).
Производное 17 α -этинилтестостерона.

Механизм действия. Даназол является парциальным агонистом андрогеновых и гестагеновых рецепторов. Т.е. он активирует свободные рецепторы к этим гормонам, но

в том случае, если они уже заняты эндогенными гормонами, даназол

вытесняет их из связи с рецепторами и оказывает «блокирующее действие».



В норме регуляция продукции гонадотропинов осуществляется по механизму отрицательной обратной связи. Под влиянием гонадотропных гормонов образуются половые гормоны, которые связываются с рецепторами на поверхности гипоталамуса и гипофиза и тормозят синтез и секрецию гонадотропинов и гонадолиберина. При снижении концентрации половых гормонов рецепторы гипофиза и гипоталамуса освобождаются и уровень гонадотропных гормонов вновь повышается.

Даназол связывается с рецепторами на поверхности гипофиза и гипоталамуса, стимулирует эти рецепторы и в результате повышенная секреция гонадолиберина и гонадотропных гормонов уменьшается. В то же время, на рецепторы на поверхности периферических органов мишеней (репродуктивный тракт) даназол практически не влияет. Даназол не влияет на процессы нормальной секреции гонадотропных гормонов.

Фармакологические эффекты.

1. Снижается патологически повышенный уровень ФСГ и ЛГ, при отсутствии влияния на нормальные уровни гонадотропинов. Эффект достигает максимума через 60-90 дней регулярного приема.
2. Подавляет функцию половых желез. Отчасти это вызвано снижением уровня гонадотропинов, отчасти же прямым влиянием на стероидогенез. Даназол снижает активность ферментов, осуществляющих конечные этапы синтеза половых стероидов: 17 α -гидроксилазы, 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы. Кроме того, он блокирует активность ключевого фермента стероидогенеза – P₄₅₀SCC. В итоге, происходит снижение уровня глюкокортикостероидов, прогестеронов и андрогенов.
3. Метаболит даназола – этистерон обладает слабым гестагенным и андрогенным эффектом.
4. Тормозит рост и развитие эндометриальной ткани, вызывает атрофию нормального эндометрия.

Показания к применению и режимы дозирования:

- Эндометриоз. Применение даназола подавляет как нормальную ткань эндометрия, так и патологические эндометриоидные разрастания, лишая их гормональной поддержки. Лечение начинают с 1-го дня менструального цикла в дозах 400-800 мг/сут, разделенных на 2-4 приема. Длительность курса – 6 месяцев. По эффективности даназол сопоставим с аналогами гонадолиберина (выздоровление в 80% случаев), он несколько уступает им по переносимости (частоте нежелательных эффектов), но сопряжен с меньшими финансовыми затратами.
- Диффузная матопатия, предменструальный синдром у женщин и гинекомастия у мужчин. Назначают по 100-400 мг/сут в 2-4 приема в течение 3 месяцев.
- Преждевременное половое созревание у детей. Даназол применяют по 100-400 мг/сут в 2-4 приема. Использование даназола позволяет задержать половое развитие на сколь угодно большой срок, продолжительность которого определяется лишь длительностью применения даназола.

Нежелательные эффекты.

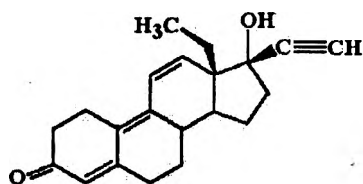
1. У женщин возможно возникновение симптомов вирилизации, обусловленных метаболитом даназола – угри, отеки, рост волос на теле по мужскому типу (усики, бакенбарды, борода, белая линия живота), гипертрофия клитора, мутация голоса, атрофия половых желез.
2. Возможны нервозность, головные боли, эмоциональная нестабильность.
3. Горячие «приливы» и снижение либидо.
4. Достаточно редко возникают боли в спине, мышечные спазмы, алопеция.
5. Гепатотоксическое действие, обострение порфирии.

Форма выпуска: капсулы по 100 и 200 мг.

Гестринон (Gestrinone, Nemestran). Производное 19-норстероидов. **Механизм действия.** В отличие от даназола имеет

более селективное действие, является парциальным агонистом андрогеновых и антагонистом эстрогеновых и гестагеновых рецепторов.

В гипофизе и гипоталамусе женщин, за счет активации андрогеновых



рецепторов, тормозит секрецию гонадолиберина, ФСГ и ЛГ.

В периферических органах-мишенях (ткани репродуктивного тракта) блокирует эстрогеновые и гестагеновые рецепторы, лишая ткани гормональной регуляции.

Фармакокинетика. В отличие от даназола всасывается более полно и быстро, практически не подвергается пресистемной элиминации в печени, как и все другие 19-норстероиды. Метаболизм протекает медленно, период полуэлиминации около 27 часов, поэтому даже при назначении не чаще 2 раз в неделю можно поддерживать постоянную концентрацию лекарства в организме. Элиминация осуществляется в равной степени почками и печенью (тогда как у даназола преимущественно гепатическая элиминация).

Фармакологические эффекты.

- Тормозит рост и развитие эндометриоидной ткани, вызывает атрофию нормального эндометрия.
- Снижает продукцию и уровень гонадолиберина, ФСГ и ЛГ, уменьшает образование прогестерона и эстрогенов. Максимум эффекта наблюдается через 1 месяц регулярного применения.

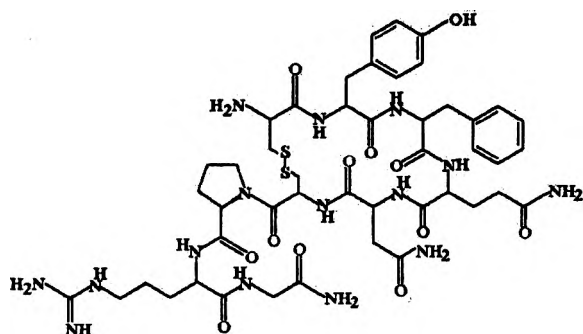
Показания к применению и режим дозирования: Гестринон применяют для лечения эндометриоза. Назначают внутрь по 2,5 мг в 1 и 4 дни менструальной реакции и в дальнейшем продолжают прием по 2,5 мг 2 раза в неделю в те же дни недели, на которые пришлось первые два приема. Курс лечения 6 месяцев.

Нежелательные эффекты. Аналогичны эффектам даназола, но возникают значительно реже.

Форма выпуска: капсулы по 2,5 мг.

Препараты, с активностью гормонов задней доли гипофиза

Аналоги вазопрессина.



Вазопрессин является одним из древнейших нейрогормонов. Он обнаружен даже у наиболее примитивных животных, имеющих зачатки нервной системы (например, *Hydra attenuata*). Полагают, что гены, ответственные за синтез вазопрессина появились более 700 миллионов лет назад. Молекула вазопрессина содержит 9 аминокислот, которые замкнуты в цикл за счет дисульфидной связи между остатками цистеина 1 и 6.

Физиология и биохимия вазопрессина. Вазопрессин синтезируется в пульсирующем ритме в ядрах гипоталамуса (супраоптическом и паравентрикулярном) после чего, по нервным терминалям он поступает в задний гипофиз (нейрогипофиз), который является местом его хранения. Синтезируется вазопрессин в виде препровазопрессина, содержащего 168 аминокислот. В процессе упаковки в везикулы с N-конца молекулы отщепляется сигнальный пептид из 23 аминокислот и прогормон поступает на хранение в нейрогипофиз.

Прогормон (провазопрессин) включает три домена: вазопрессин (1-9

аминокислоты), VP-нейрофизин (13-105 аминокислоты) и VP-гликопептид (107-145 аминокислоты). Во время секреции гормона он последовательно подвергается действию эндопептидазы, аминопептидазы, монооксигеназы и лиазы в результате чего выделяется вазопрессин. Стимуляторами секреции вазопрессина являются повышение осмотического давления (осмолярности) плазмы, которое воспринимается центральными осморецепторами гипоталамуса и понижение объема циркулирующей крови, которое воспринимается волюморецепторами.

Эффекты вазопрессина реализуются через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток. Выделяют 2 семейства рецепторов V_1 и V_2 .

При активации V_1 -рецепторов сигнал передается на фосфолипазу C и фосфолипазу A_2 . Фосфолипаза C осуществляет гидролиз фосфатидилинозитол бифосфата (PIP_2) с высвобождением диацилглицерола (DAG) и инозитол трифосфата (IP_3). Под влиянием этих соединений происходит резкое повышение концентрации внутриклеточного кальция как за счет его поступления через Ca^{2+} -каналы мембраны клетки (DAG), так и за счет освобождения из внутриклеточных депо (IP_3). Ионы кальция активируют кальмодулин и зависимые от него протеинкиназы. Фосфолипаза A_2 проводит отщепление арахидоновой кислоты от молекул фосфолипидов и запускает процесс синтеза эйкозаноидов (лейкотриенов и простагландинов). Эффекты, связанные со стимуляцией этого семейства рецепторов представлены в таблице 2.

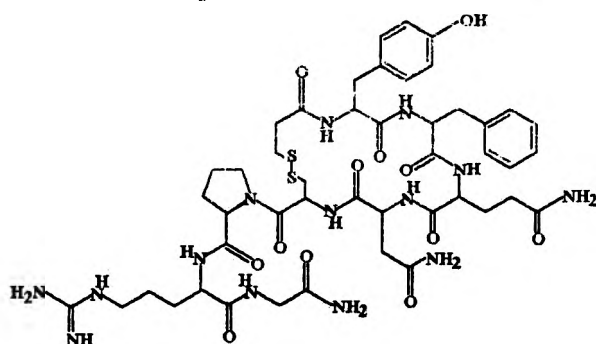
Таблица 2. Типы вазопрессиновых рецепторов организма и их эффекты.

Тип	Локализация	Механизм действия	Эффект
V_{1a}	артерии	повышение тонуса гладких мышц	сужение сосудов, \uparrow АД
	вены и мышцы ЖКТ		\downarrow кровотока в системе вен ЖКТ
	миокард	\uparrow экспрессии генов c-fos, c-jun	гипертрофия миокарда, апоптоз клеток
V_{1b}	аденогипофиз	синтез и секреция АКТГ	\uparrow кортизола, кортизона

	лимбическая система	???	социальные формы поведения
V ₂	канальцы нефрона	синтез аквапоринов-2 в дистальных канальцах, образование каналов и ↑ реабсорбции H ₂ O; синтез белков Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ котранспортера в толстой части петли Генле, ↑ абсорбции солей и осмолярности интерстиция почек. Косвенно это усиливает пассивную реабсорбцию воды.	антидиуретическое действие
	макрофаги	Выброс ИЛ-1, приводящий к ↑ синтеза и секреции VIII фактора свертывания крови и фактора фон Виллербрандта	гемостатическое действие

Активация V₂-типа рецепторов передает сигнал через систему G_s-белка на аденилатциклазу и в клетке увеличивается синтез цАМФ. Возрастание концентрации цАМФ приводит к повышению активности цАМФ зависимых протеинкиназ и развитию ряда эффектов вазопрессина, которые также представлены в таблице 2.

Десмопрессин (Desmopressin, Adiuretin SD, DDAVP). Синтетический аналог вазопрессина – 1-деамино-8-D-



аргинин вазопрессин. В молекуле DDAVP произведено дезаминирование цистеина в положении 1 и заменен L-изомер аргинина на D-изомер. Такая модификация привела к резкому изменению профиля действия десмопрессина:

- Дезаминирование резко повышает сродство молекулы к V₂-рецепторам без повышения сродства к V₁-популяции рецепторов.
- Замена левовращающего изомера аргинина на правовращающий приводит к снижению сродства молекулы к V₁-рецепторам, без снижения сродства к V₂-популяции рецепторов.

Механизм действия. Десмопрессин активирует преимущественно V₂-рецепторы вазопрессина. Его селективность в отношении V₁:V₂-рецепторов составляет 1:3.000-4.000. Активация V₂-рецепторов приводит к развитию соответствующих им эффектов.

Фармакокинетика. Благодаря наличию D-аргинина DDAVP значительно медленнее расщепляется пептидазами крови и его период полуэлиминации составляет около 2 часов (тогда как период полуэлиминации натурального вазопрессина всего 20 минут).

Фармакологические эффекты. Десмопрессин оказывает антидиуретическое действие за счет увеличения синтеза аквапориновых каналов и усиления реабсорбции воды в дистальных отделах нефрона. Кроме того, десмопрессину присуще гемостатическое действие – за счет усиления секреции VIII фактора свертывающей системы крови и фактора фон Виллебрандта.

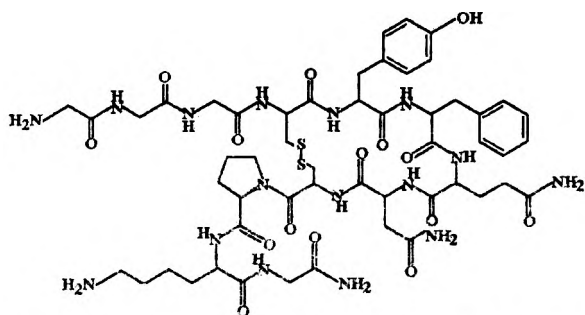
Показания к применению и режимы дозирования:

1. Несахарный диабет, обусловленный поражением гипофиза и гипоталамуса приводящим к недостаточной выработке эндогенного вазопрессина. Вводят интраназально по 10-40 мкг в 2-3 приема или подкожно по 2-4 мкг в 2-3 приема.
2. Лечение ночного энуреза. Интраназально по 10-20 мкг перед сном.
3. Лечение гемофилии типа А и болезни Виллебрандта.

Нежелательные эффекты. При интраназальном применении возможно развитие ринита, изъязвлений слизистой оболочки носа. Несмотря на относительную селективность десмопрессин может вызвать спазм коронарных сосудов, гипертонический криз. Иногда возможны тошнота и рвота, боли в животе. При передозировке десмопрессина возникает задержка воды в организме (водная интоксикация) которая сопровождается гипонатриемией и низкой осмолярностью крови.

Форма выпуска: раствор для инъекций 4 мкг/мл (0,0004%) в ампулах по 1 мл; капли в нос 100 мкг/мл (0,01%) во флаконах по 5 мл.

Терлипрессин (Terlypressine, Remestyp) – синтетический аналог



вазопрессина в котором произведено присоединение трех глициновых остатков к аминогруппе цистеина в положении 1 и замещение аргинина на лизин в положении 8 (т.е. по своей сути это не аргинин-вазопрессин человека, а лизин-вазопрессин свиньи). Однако, в отличие от вазопрессина, он имеет более высокий аффинитет к V_1 -вазопрессиновым рецепторам. Эти рецепторы преобладают в миоцитах сердечно-сосудистой системы и на тромбоцитах. **Механизм действия.**

- Активируя V_{1a} -вазопрессиновые рецепторы тромбоцитов, терлипрессин повышает активность фосфолипаз C и A_2 , которые сопряжены с этим рецептором.
- Под влиянием фосфолипазы C фосфатидилинозитол бифосфат гидролизует до инозитол трифосфата (IP_3) и диацилглицерола (DAG), которые являются мощными индукторами поступления ионов кальция в цитоплазму клеток.

Увеличение внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах сопровождается усилением их агрегации, а в гладкомышечных клетках – их сокращением и остановкой капиллярных кровотечений.

- Под влиянием фосфолипазы A_2 из фосфатидилхолина образуется арахидоновая кислота и ФАТ. ФАТ выступает как в роли тромбоцитарного проагреганта, так и сильного митогенного стимулятора для клеток, образующих стенку сосуда (вызывает пролиферацию эндотелия и гладкомышечных элементов, что способствует закрытию раневого дефекта).

Фармакологические эффекты. Терлипрессин оказывает кровоостанавливающее действие при мелких капиллярных кровотечениях. Вызывая вазоспастические реакции со стороны сосудов брюшной полости, терлипрессин снижает давление в портальной системе. Терлипрессин практически не влияет на V_2 -вазопрессиновые рецепторы нефрона, поэтому практически не обладают антидиуретическим эффектом. Однако, терлипрессин перекрестно активирует окситоциновые рецепторы миометрия, повышает его тонус и стимулирует сократительную активность матки.

Терлипрессин применяют при лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, желудочно-кишечных и маточных кровотечениях, кровотечениях различного генеза из половых путей.

Нежелательные эффекты. Терлипрессин повышает артериальное давление, поэтому его не следует применять при гипертонической болезни. Он может явиться причиной невынашивания беременности. Влияя на вазопрессиновые рецепторы кишечника, терлипрессин усиливает его перистальтику, что может проявиться борборигмами, отрыжкой, рвотой, развитием кишечной колики. Терлипрессин недопустимо сочетать с утеротоническими средствами, α, β -адреномimetиками, средствами для

урежения ЧСС, поскольку во всех этих случаях наблюдается взаимное усиление действия этих лекарств.

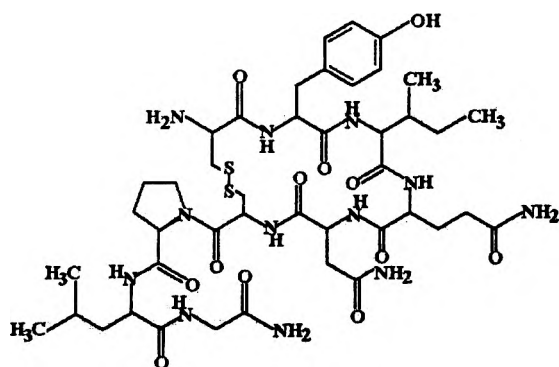
В случае развития гипертонического криза на фоне применения терлипрессина следует назначить центральные α_2 -адреномиметики (клонидин) и М-холинолитики (атропин).

РД: Терлипрессин применяют внутривенно, внутримышечно или интрацервикально по 0,2-1,0 мг каждые 4-6 часов.

Форма выпуска: раствор в ампулах 100 мкг/мл (0,01%) по 2, 5 и 10 мл.

Аналоги окситоцина.

Окситоцин (Oxytocin). Пептид из 9 аминокислот, который синтезируется в гипоталамусе и депонируется в нейрогипофизе. Структурно подобен вазопрессину и отличается от него только 2 аминокислотами. Физиологическими стимулами, которые увеличивают продукцию окситоцина являются



импульсы, которые возникают при раздражении шейки матки и влагалища, сосков молочных желез. Секретию окситоцина увеличивают также эстрогены, а понижают этанол и гормон яичников релаксин.

Механизм действия. Окситоцин стимулирует клеточные рецепторы на поверхности цитоплазматической мембраны, которые структурно весьма подобны рецепторам вазопрессина и через G_q -белок связаны фосфолипазой С. Под влиянием фосфолипазы С происходит расщепление PIP_2 до DAG и IP_3 . Под влиянием этих соединений происходит резкое повышение концентрации внутриклеточного кальция как за счет его поступления через Ca^{2+} -каналы мембраны

клетки (DAG), так и за счет освобождения из внутриклеточных депо (IP_3). Ионы кальция активируют кальмодулин и зависимые от него протеинкиназы, в том числе и миозинкиназу, обеспечивающую процесс сокращения гладких мышц.

Фармакокинетика. Допустимо только парентеральное введение окситоцина, т.к. при его введении внутрь он быстро разрушается окситоциназой желудочно-кишечного тракта. После внутривенного введения реакция матки наступает практически немедленно и сохраняется около 1 часа. При внутримышечном введении эффект развивается через 3-5 минут и сохраняется от 30 мин до 3 часов.

Фармакологические эффекты.

1. Окситоцин стимулирует частоту и силу сокращений матки. С увеличением срока беременности чувствительность матки к действию окситоцина резко возрастает (до 3-го месяца матка слабо реагирует на окситоцин, а к 9-му месяцу ее чувствительность возрастает в 30 и более раз).
2. Увеличение отделения молока. Обусловлено стимуляцией миоэпителиальных клеток, которые окружают секреторные клетки молочной железы.
3. Окситоцин нарушает процесс запоминания и обучения.
4. Роль окситоцина в мужском организме недостаточно выяснена. Полагают, что он участвует в акте эякуляции, реализации социальных форм мужского поведения.

Применение и режимы дозирования:

1. Индукция родов при перенашивании беременности, а также прерывание беременности в поздние сроки по медицинским показаниям (резус-конфликт, токсикоз беременности и др.). Окситоцин вводят внутривенно по одной из следующих методик: а) начиная с дозы 0,001 ЕД/мин постепенно повышают скорость введения на 0,001 ЕД/мин через каждые 30-40 минут до появления регулярных схваток (например, разводят 5ЕД окситоцина в 500 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия и вводят со

скоростью 2 капли/мин, повышая на 2 капли/мин через каждые 0,5 часа); б) возможна более быстрая индукция родов, когда начинают вводить окситоцин со скоростью 0,006 ЕД/мин и увеличивают скорость на 0,002 ЕД/мин через каждые 20 минут (например, разводят 5 ЕД окситоцина в 500 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия и вводят со скоростью 12 капель/мин, повышая на 4 капли/мин через каждые 20 мин).

2. Стимуляция родовой деятельности при слабости родовых сил. Вводят внутривенно в дозе 0,01 ЕД/мин (используя указанное выше разведение 5ЕД на 500 мл раствора, это соответствует 20 каплям/мин).
3. Лечение послеродовой атонии матки и маточного кровотечения. Вводят внутримышечно 10ЕД после выхода последа или внутривенно медленно 5-10 ЕД в разведении на 10-20 мл 40% глюкозы или физиологического раствора в течение 5-10 минут.
4. Стимуляция отделения молока. Применяют интраназально по 1 дозе аэрозоля за 2-3 минуты до кормления.

Нежелательные эффекты. При использовании окситоцина возможно повышение АД обусловленное стимуляцией вазопрессиновых рецепторов при введении лекарства со скоростью более 20 ЕД/мин. Возможно возникновение дискоординированной родовой деятельности и разрыва матки (особенно при наличии на матке рубцов). Иногда возникают кровотечения, обусловленные афибриногенемией.

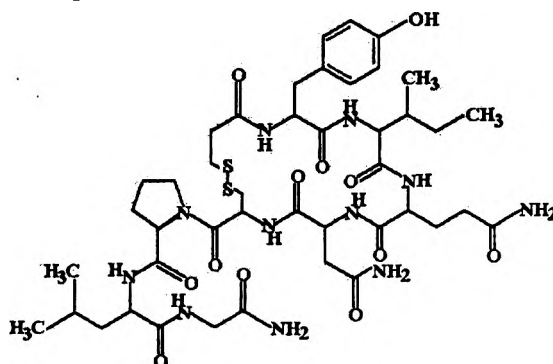
Форма выпуска: раствор 5 ЕД/мл в ампулах по 1 мл и 2 ЕД/мл в ампулах по 2 мл; аэрозоль назальный 50ЕД/мл во флаконах по 5 мл.

Демокситоцин (Demoxytocin). Дезаминокситоцин. Отличается от обычного окситоцина хорошей всасываемостью через слизистые оболочки ротовой полости и относительной устойчивостью к окситоциназе слюны.

Механизм действия и Фармакологические эффекты. Аналогичны окситоцину.

Применение и режим дозирования:

1. Стимуляция родовой деятельности при перенашивании беременности, а также



прерывание беременности в поздние сроки по медицинским показаниям. Суббукально по 50 ЕД каждые 30 минут (максимально допустимая доза 500-900 ЕД) до появления регулярной родовой деятельности.

2. Для стимуляции лактации со 2-го по 6-ой дни послеродового периода по 25-50 ЕД за 5 минут до кормления суббукально 2-4 раза в сутки.

Нежелательные эффекты.

Аналогичны эффектам окситоцина.

Форма выпуска: таблетки суббукальные по 50ЕД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Рук-во для врачей. 2-е изд. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 539 с.
2. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология: психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология. – М.: МИА, 2000. – 422 с.
3. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров. – Томск: STT, 1998. – 480 с.
4. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Пер с англ. – М.: Медицина, 2000. – 514 с.
5. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. Пер с англ. – М.-СПб.: Бином – Невский Диалект, 1998. – Т.1 – 612 с., Т.2 – 670 с.
6. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: Учебник. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 528 с.

7. Кэтгайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы / Пер. с англ. – М.–СПб.: Бином – Невский Диалект, 2001. – 336 с.
8. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Рус. мед. журн. – 2000. – т. 8, № 15-16. – С. 643-646.
9. Лейкок Дж. Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии / Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
10. Лопаткина Т.Н., Дроздова А.С. Сандостатин в лечении кровотечения из варикозно расширенных вен при циррозе печени // Клин. фарм. тер. – 1996. – т. 5, № 1. – С. 37-40.
11. МакДермотт М. Секреты эндокринологии. 2-е изд., исправ. и дополн. / Пер. с англ. – М.–СПб.: Бином – Невский Диалект, 2001. – 464 с.
12. Маркова И.В., Неженцев М.В. Фармакология. Учебник для студентов педиатрических факультетов медицинских институтов. – СПб.: Сотис, 1994. – 455 с.
13. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Рук-во для врачей. – СПб.: Фолиант, 2001. – 736 с.
14. Нил М.Дж. Наглядная фармакология. Пер с англ. / Под ред. М.А. Демидовой. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 104 с.
15. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Практ. руководство. Т. 2. Ревматические и системные заболевания соединительной ткани. Болезни эндокринной системы. – Витебск: Белмедкніга, 1998. – 576 с.
16. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Практ. руководство. Т. 2. Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек. – Мн.: Выш. шк., Белмедкніга, 1996. – 608 с.
17. Сатоскар Р.С., Бандаркар С.Д. Фармакология и фармакотерапия: в 2-х т. Пер с англ. – М.: Медицина, 1986. – Т.1 – 528 с., Т.2 – 432 с.
18. Смольникова В.А., Леонов Б.В. Аналоги гонадолиберина в программе ЭКО и ПЭ // Клин. фарм. тер. – 1996. – т. 5, № 2. – С. 82-87.
19. Фармакотерапия. Клиническая фармакология. Пер с нем. / Под ред. Г. Фюльграффа, Д. Пальма. – Мн.: Беларусь, 1996. – 689 с.
20. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2002. – 728 с.
21. Эндокринология. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
22. Barberis C., Mouillac B., Durtoux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function // J. Endocrin. – 1998. – Vol. 156. – P. 223-229.
23. Clevenger C.V., Freier D.O., Kline J.B. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system // Ibid. – 1998. – Vol. 157. – P. 187-197.
24. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. / Ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird. – McGraw-Hill, 2001. – 2148 p.
25. Hull K.L., Harvey S. Growth hormone: roles in female reproduction // J. Endocrin. – 2001. – Vol. 168. – P. 1-23.
26. IGF-binding protein-5: flexible player in the IGF system and effector on its own / M.R. Schneider, E. Wolf, A. Hoefflich, H. Lahm // Ibid. – 2002. – Vol. 172. – P. 423-440.
27. Integrated Pharmacology. 2nd ed. / C. Page, M. Curtis, M. Sutter et al. – Mosby International Ltd., 2002. – 671 p.
28. Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. – J.B. Lippincott Co – Williams & Wilkins, 2000. – 514 p.
29. Pharmacology. Lippincott's Review Series / Ed. C. Paradiso. – J.B. Lippincott Co, 1998. – 636 p.
30. Reul J. MHM, Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression // Cur. Opin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 1. – P. 23-33.
31. Shimon I., Melmed S. Structure and function of somatostatin receptors in growth hormone control // J. Endocrin. – 1997. – Vol. 155. – P. S3-S6.
32. Signalling, cycling and desensitization of ganadotrophin-releasing hormone receptors / C.A. McArdle, J. Franklin, L. Green, J.N. Hislop // Ibid. – 2002. – Vol. 173. – P. 1-11.

33. Sonksen P.H. Insulin, growth hormone and sport // Ibid. – 2001. – Vol. 170. – P. 13-25.
34. Stoelting R.K. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 2nd ed. – J.B. Lippincott Co, 1991. – 872 p.
35. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders / L. Arborelius, M.J. Owens, P.M. Plotsky, C.B. Nemeroff // J. Endocrin. – 1999. – Vol. 160. – P. 1-12.
36. Tripathi K.D. Essentials of Medical Pharmacology. 3rd ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 1995. – 846 p.
37. Zubay G. Biochemistry: 3rd ed. – Wm. C. Brown Publishers, 1993. – 1024 p.

SUMMARY

D. Razdzestvensky
DRUGS WITH ACTIVITY OF
ADENOHYPOPHYSEAL HORMONES AND
THEIR HYPOTHALAMIC RELEASING
FACTORS

The current data about mechanisms of action, pharmacological properties, potential therapeutic uses, adverse effects of drugs with activity of adenohipophyseal hormones and their hypothalamic releasing factors are presented in the lecture. The remedies, which suppressed the hormonal secretion, are discussed.